Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

ÖSTROGENREZEPTOREN BEIM MAMMAKARZINOM
Eine klinische Studie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Peter Bub
aus Stuttgart-Bad Cannstatt

1980

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

ÖSTROGENREZEPTOREN BEIM MAMMAKARZINOM
Eine klinische Studie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Peter Bub
aus Stuttgart-Bad Cannstatt

1980

Dekan: Professor Dr. H. Heimann
Berichterstatter: Professor Dr. D. Kummer
(Professor Dr. L. Koslowski)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (07472) 22145

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG.....1
2. PROBLEMSTELLUNG.....3
3. KRANKENGUT.....4
4. METHODEN.....5
4.1. Labormethode.....5
4.2. Histologische Klassifikation.....10
4.3. Klinische Stadieneinteilung.....11
5. ERGEBNISSE.....13
5.1. Allgemeiner Teil.....13
5.1.1. Altersverteilung der Mammakarzinompatientinnen.....13
5.1.2. Menostatus.....14
5.1.3. Klinisches Stadium.....15
5.1.4. Histologische Befunde.....16
5.2. Spezieller Teil.....19
5.2.1. Rezeptoranalyse.....19
5.2.2. Rezeptorbefund und Alter.....21
5.2.3. Rezeptorbefund und Menostatus.....21
5.2.4. Rezeptorbefund und klinisches Stadium.....25
5.2.5. Rezeptoranalyse und histologischer Befund.....26
5.2.6. Rezeptorbefund bei Primärkarzinomen und Metastasen.....32
5.2.7. Rezeptorbefunde bei benignen Veränderungen.....33
6. DISKUSSION.....36
7. ZUSAMMENFASSUNG.....49
8. LITERATURVERZEICHNIS.....51

1. EINLEITUNG

Das Mammakarzinom macht etwa 25% der weiblichen Krebserkrankungen aus. Jede 20. Frau in der Bundesrepublik erkrankt daran (HARTENSTEIN et al. 1977). Zudem ist, besonders in den jüngeren Altersgruppen, eine Häufigkeitszunahme zu verzeichnen. Da das Mammakarzinom bis zum sicheren Ausschluß von Metastasen als systemische Erkrankung anzusehen ist (SEEBER 1977), wobei Spätmetastasierungen mit einer Latenzzeit von bis zu 20 Jahren auftreten können, ergibt sich die zwingende Notwendigkeit, neben den chirurgischen und strahlentherapeutischen Maßnahmen Wege zu einer systemischen Therapie zu finden, sterben doch 75% aller Patientinnen an Rezidiven oder Metastasen.

Das Mammakarzinom ist - neben dem Prostata- und Endometriumkarzinom - eines der wenigen potentiell hormonabhängigen Karzinome des Menschen. Aus diesem Grund erscheint eine Wachstumsbeeinflussung durch hormonelle Maßnahmen besonders erfolgversprechend. Heutzutage werden, je nach Menostatus und Zustand der Patientinnen, ablative (Ovarektomie, Adrenalektomie und Hypophysektomie) und additive Therapieverfahren beim metastasierenden Mammakarzinom angewendet. Mit den Östrogenantagonisten ist eine "chemische Ovarektomie" möglich geworden.

Bis zum Anfang dieses Jahrzehnts standen als Selektionsparameter lediglich klinische Kriterien wie Menostatus, freies Intervall zwischen Primärtumorentfernung und Auftreten von Metastasen, Organbeteiligung bzw. Metastasierungstyp des Karzinoms und Reaktion der Patientinnen auf vorausgegangene Ovarektomie zur Verfügung. Diese

Kriterien sind auch heute noch von Bedeutung für die Indikationsstellung zur Hormontherapie (Mc Guire et al. 1977). Von Nachteil ist aber, daß nur ca. 30% der so ausgewählten Patientinnen auf hormontherapeutische Maßnahmen ansprechen. Erst die Möglichkeit der Bestimmung von Hormonrezeptoren konnte der Hormontherapie ihre heutige Bedeutung als Therapie der Wahl beim rezeptorpositiven metastasierenden Mammakarzinom verschaffen.

2. PROBLEMSTELLUNG

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Ergebnisse der Östrogenrezeptoranalyse des Tumorgewebes von Patientinnen mit Mammakarzinom zu biographischen und klinischen Daten dieser Patientinnen in Beziehung zu setzen. Die Fragestellung betraf vor allem die kritische Wertung des Rezeptorbefundes selbst sowie seine Beziehung zu

- dem Alter der Patientinnen
- dem Menostatus der Patientinnen
- dem klinischen Stadium der Patientinnen
- dem histologischen Befund des Karzinomgewebes

Zusätzlich zu den Untersuchungen über Mammakarzinompatientinnen sollten Rezeptoranalysen von Patientinnen mit benignen Veränderungen der Brust ausgewertet und diskutiert werden.

3. KRANKENGUT

Beim dem vorliegenden Untersuchungskollektiv handelte es sich um 156 stationäre Patientinnen, bei denen in der chirurgischen Universitätsklinik Tübingen in den Jahren 1973-1977 wegen benigner oder maligner Veränderungen der Brust ein operativer Eingriff vorgenommen wurde. Bei all diesen Patientinnen wurden die operativ gewonnenen Gewebe, neben der histologischen Begutachtung, im onkologischen Labor der chirurgischen Universitätsklinik auf Östrogenrezeptoren untersucht. Bei 131 Patientinnen lagen maligne Veränderungen der Brust vor; im einzelnen handelte es sich dabei um 123 Patientinnen mit Mammakarzinom sowie um 8 Patientinnen mit Metastasen eines früher operierten Mammakarzinoms. In 8 Fällen wurden neben dem Primärtumor gleichzeitig auch Metastasen auf Östrogenrezeptoren untersucht. In 25 Fällen lagen benigne Veränderungen der Brust vor.

Alle Patientinnen wurden unausgelesen in diese Studie aufgenommen, da seit Ende 1973 das Tumorgewebe aller Fälle von Mammakarzinom routinemäßig einer Östrogenrezeptoranalyse unterzogen wurde und, mit wenigen, durch mangelhafte Dokumentation bedingten Ausnahmen, sämtliche Patientinnen dieses Zeitraums erfaßt wurden. Auch bei den Untersuchungen beningner Veränderungen lag keine Selektion vor, sie wurden vielmehr in Abhängigkeit von der Kapazität des onkologischen Labors durchgeführt.

4. METHODEN

Den Untersuchungen liegen die Ergebnisse der Östrogenrezeptoranalysen, der histologische Befund sowie die Auswertung der Krankenblätter der Patientinnen zugrunde.

4.1. LABORMETHODE

Das operativ gewonnene Tumorgewebe wurde im onkologischen Labor der chirurgischen Universitätsklinik auf Östrogenrezeptoren analysiert. Dabei wurde im wesentlichen nach der von WAGNER(1972) angegebenen Methode vorgegangen. Hierbei handelt es sich um die elektrophoretische Trennung von Tumorgewebsextrakten nach Markierung mit ^{3}H-Östradiol bei niedriger Temperatur. Die einzelnen Schritte des Analysenganges waren:

Gewebsgewinnung — Tumorgewebe wurde, nach Abtrennung eines ausreichenden Anteils für die histologische Untersuchung, noch im Operationssaal auf Eis gekühlt und ins Labor transportiert.

Präparation — Das Gewebe wurde mechanisch von Fett, Bindegewebe, Nekrosen und Koageln befreit, in kleine Stückchen geschnitten und mit kalter Pufferlösung (0,25M Saccharose 0,01M Tris-HCl) gewaschen.

Lagerung — Die Aufbewahrung erfolgte, wenn die Rezeptorbestimmung nicht unmittelbar angeschlossen wurde, in

der Tiefkühltruhe für maximal 1 Woche (nur in wenigen Fällen wurde diese Zeit überschritten). Die Lagerungstemperatur betrug -22°C.

Homogenisation

Mit dem Mikrodismembrator wurden die Gewebsblöcke unter zwischenzeitlicher, 5-minütiger Kühlung zweimal für je 45 sec pulverisiert.

Extraktion

Die Extraktion erfolgte mit 0,01M Tris-HCl-Puffer von pH 7,5 bei 2-4°C.

Zentrifugation

Nach nochmaliger Homogenisation des Extrakts wurde bei 40.000 UPM (ca. 160.000 X G) für 45 min bei 2°C in der Ultrazentrifuge zentrifugiert. Der die Gewebsproteine enthaltende Oberstand wurde in den meisten Fällen durch ein 0,45µ-Milliporefilter gefiltert.

Inkubation

Die Extrakte wurden in zwei gleichgroße Fraktionen von je 200 µl unterteilt. Fraktion I wurde sofort mit ^{3}H-Östradiol versetzt, Fraktion II erst nach 1-stündiger Erhitzung auf 45°C. Die Inkubation erfolgte bei 2°C.

Elektrophorese

In vorgestanzte Löcher der Gelplatten wurden je 50 µl der beiden Inkubationsansätze sowie ein Östradiolkontrollwert einpipettiert. Danach

wurde bei 2-4°C für 90 min getrennt. Die anliegende Spannung betrug 260V.

Messung

Die Agarplatten wurden in 26 Fraktionen (quer zur Laufrichtung) geschnitten. Jede Fraktion wurde im Szintillationszähler für 5 min ausgezählt, wobei bei jeder Messung ein Standardwert zur Kontrolle mitlief.

Auswertung

Die gemessene Radioaktivität wurde auf Millimeterpapier aufgetragen. Nach Summierung der Rezeptorpeaks und Subtraktion der unspezifischen Bindung wurde die Radioaktivität in Mol umgerechnet.

Die Gesamtproteinkonzentration wurde nach der von LOWRY et al. (1951) angegebenen Methode bestimmt. Eine Maximaltemperatur von 4°C wurde bei keinem der einzelnen Analysenvorgänge überschritten; im übrigen entsprach die Aufarbeitung der Gewebe den Standards der EORTC (1973).

Die Rezeptorkonzentration - welche der Bindungskapazität des Cytosols für ^{3}H-Östradiol entspricht - wird in fmol (10^{-15}mol) Östradiol/pro mg Gewebsprotein ausgedrückt. Tumorgewebe mit einer Rezeptorkonzentration über 7 fmol wurde als rezeptorpositiv, solches mit einer Rezeptorkonzentration unter 7 fmol als rezeptornegativ bezeichnet. Im übrigen wurde eine quantitative Gruppierung vorgenommen in:

Gruppe I : Rezeptorkonzentration $\leq$ 10 fmol
Gruppe II : " " $\leq$ 100 "
Gruppe III : " " $>$ 100 "

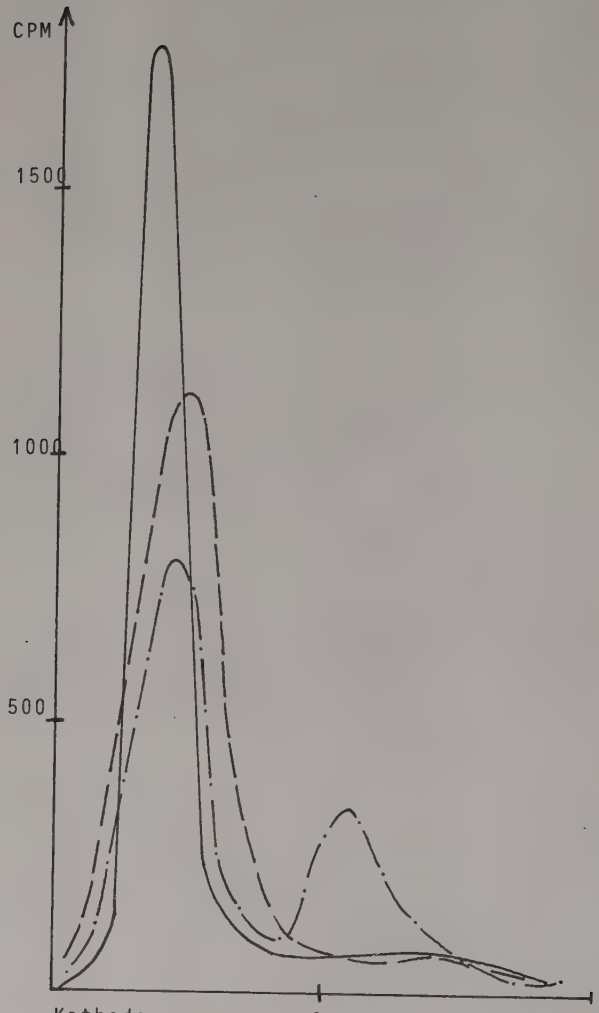

Abb. 1 Graphische Darstellung der Rezeptoranalyse des Mammakarzinoms einer 74 Jahre alten Patientin (——— = Kontrollwert Östrogen, — — — = Hitzewert, ——·—— = Kältewert) Man beachte den anodischen Peak (≙ 80 fmol). A = Auftragspunkt.

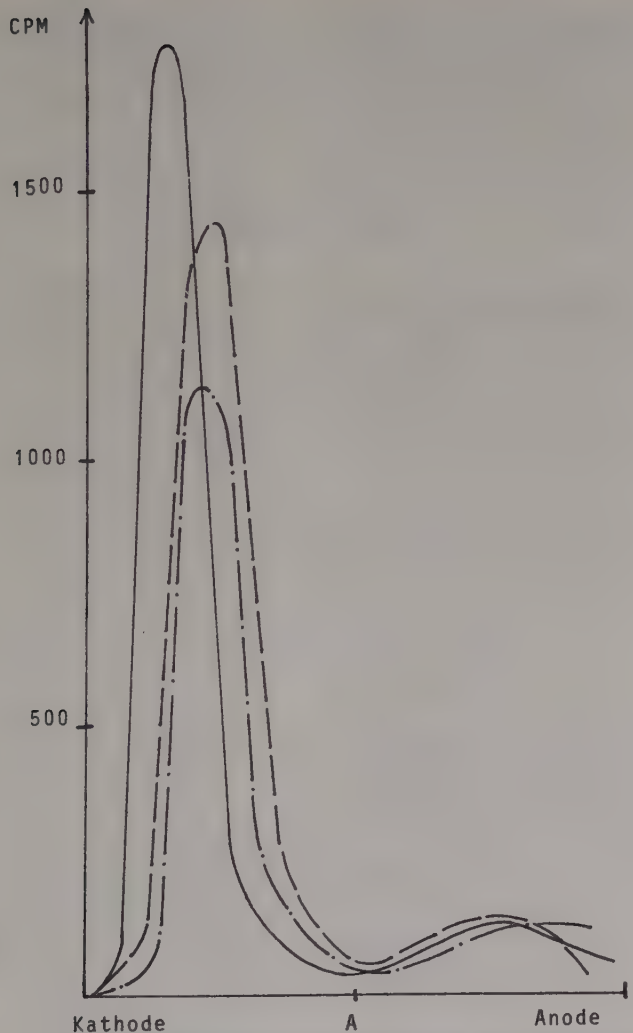

Abb. 2 Graphische Darstellung der Rezeptoranalyse des Mammakarzinoms einer 68 Jahre alten Patientin (——— = Kontrollwert Östrogen, — — = Hitzewert, —·— = Kältewert). Kein Rezeptor nachweisbar, Fehlen des anodischen Peak. A = Auftragspunkt.

Ist im folgenden von Rezeptoren die Rede, verstehen sich darunter - falls nicht gesondert vermerkt - immer Rezeptoren für Östrogene und nicht für andere Steroidhormone.

Abb. 1 und 2 zeigen in graphischer Darstellung zwei typische Rezeptorbefunde, einmal für rezeptorpositives, einmal für rezeptornegatives Karzinomgewebe.

4.2. HISTOLOGISCHE KLASSIFIKATION

Der histologische Befund der durch Biopsie oder Operation gewonnenen Gewebsproben wurde im Pathologischen Institut der Universität erhoben. Zur Klassifikation der Tumortypen wurde dabei nach der von der WHO vorgeschlagenen Einteilung vorgegangen. Die zur Beschreibung der einzelnen Tumortypen benutzten Termini entsprachen aber zum Teil noch der früher angewandten Typisierung nach v. ALBERTINI (1955).

Im einzelnen wurden folgende histologische Typen unterschieden:
- einfaches solides Karzinom
- szirrhöses solides Karzinom
- medulläres solides Karzinom
- Adenokarzinom
- Milchgangskarzinom (Synonyma: Komedokarzinom, cribröses Karzinom)
- Gallertkarzinom (Synonym: Schleimgerüstkrebs)
- entdifferenziertes Karzinom

Ein Morbus Paget oder Mammasarkome wurden bei dem vorliegenden Kollektiv nicht diagnostiziert und sind deshalb in der Übersicht nicht aufgeführt.

Zur Klassifikation der Karzinome ist zu bemerken, daß bei den allfälligen Mischformen zwischen einfachen und

szirrhösen soliden Karzinomen keine nähere Spezifizierung angewandt wurde. Diese Mischformen wurden als solide Karzinome bezeichnet. Sie entsprechen dem infiltrating carcinoma (common type) der WHO-Klassifikation (SCHÖLL 1975). Szirrhöse Karzinome wurden nur bei deutlichem Vorherrschen faserreichen Stromas als besonderer Karzinomtyp abgegrenzt.

Zum Teil in Anlehnung an SACHS und WINZER (1976) wurde eine zusätzliche Klassifikation der Karzinome nach ihrem Differenzierungsgrad vorgenommen in:
- entdifferenzierte Karzinome
- undifferenzierte solide Karzinome
- solide Karzinome mit drüsigen Reststrukturen
- Adenokarzinome
- Karzinome mit besonderer Differenzierung (Gallertkarzinom, Milchgangskarzinom, medulläres solides Karzinom)

4.3. KLINISCHE STADIENEINTEILUNG

Die präoperative Tumorklassifikation war nach dem TNM-System erfolgt. Postoperative Progression oder Metastasierung wurden nicht berücksichtigt. Da die TNM-Klassifikation - im Gegensatz zum früher angewandten Klassifikationssystem nach STEINTHAL (1905) - keine prognostischen Aussagen erlaubt, wurde als zusätzliche Klassifizierung die Stadieneinteilung (stage grouping) der UICC (1974) zur Einteilung der Karzinompatientinnen herangezogen. Hierbei werden 4 klinische Stadien gleicher Prognose unterschieden. Tabelle 1 gibt Aufschluß über diese Klassifizierung.

Stadium	T	N	M
I	$T_{1a/b}$	N_0/N_{1a}	M_0
		N_0/N_{1a}	
II	$T_{1a/b}$	N_{1b}	
	$T_{2a/b}$	N_0/N_{1a}	M_0
	$T_{2a/b}$	mit N_{1b}	
III	alle T_3	mit allen N	
	alle T_4	mit allen N	
	alle T	mit N_2	M_0
	alle T	mit N_3	
IV	alle T	alle N	M_1

Tab.1 Stadieneinteilung bei Mammakarzinom (nach SUSEMIHL 1975)

5. ERGEBNISSE

5.1. ALLGEMEINER TEIL

5.1.1. ALTERSVERTEILUNG DER MAMMAKARZINOMPATIENTINNEN

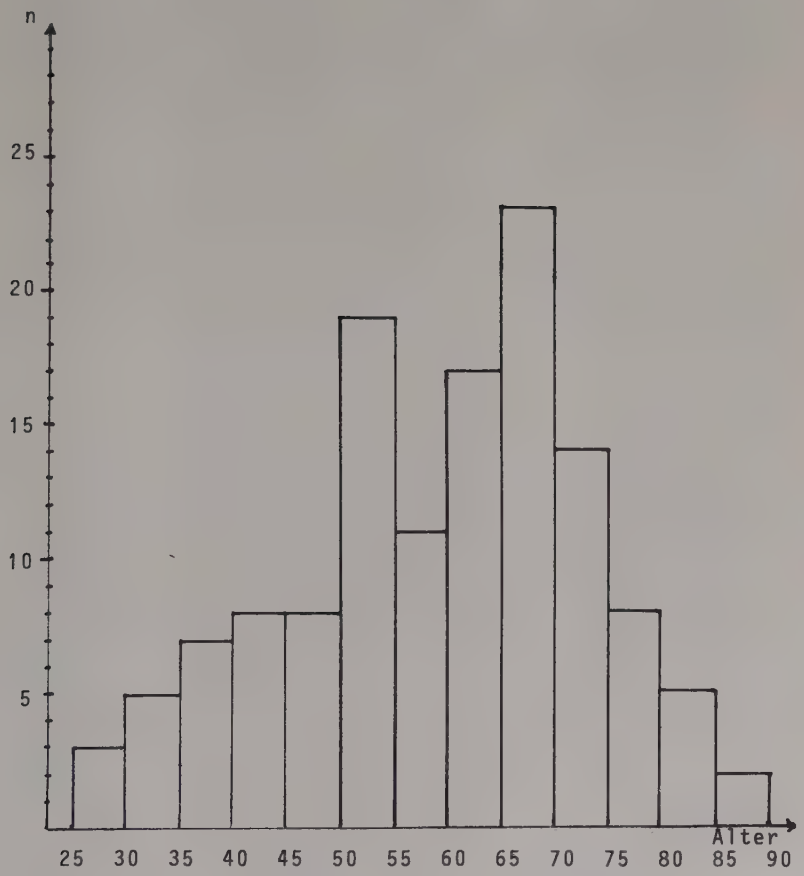

Abb.3 Altersverteilung Karzinompatientinnen

Die Erkrankungshäufigkeit zeigte eine deutliche Altersabhängigkeit. Nach einem ersten Häufigkeitsgipfel bei den Patientinnen zwischen 50 und 54 Jahren stieg die Erkrankungshäufigkeit bis zur Gruppe der Patientinnen zwischen 65 und 69 Jahren an, um danach wieder abzufallen. Die jüngste Patientin war 26 Jahre, die älteste 88 Jahre alt. Das Durchschnittsalter betrug 58,8 Jahre.

Die genauen Verhältnisse für die 131 in dieser Studie erfassten Patientinnen mit Mammakarzinom bzw. Mammakarzinommetastasen sind in Abb.3 dargestellt.

5.1.2. MENOSTATUS

Wie schon aus der Altersverteilung des vorliegenden Untersuchungskollektivs hervorgeht, befand sich die Mehrzahl der Patientinnen in der Menopause. Weniger als 25% der 131 Karzinompatientinnen hatten zum Zeitpunkt der Operation noch regelmäßige Menstruationen.

Zusätzlich zur Unterscheidung in prä- bzw. postmenopausale Patientinnen wurde eine dritte Gruppe von Patientinnen vom Eintritt der Menopause an bis zu 5 Jahren danach abgegrenzt. Diese spezielle Erfassung perimenopausaler Patientinnen erscheint von der Oberlegung her sinnvoll, daß sie nach den gleichen Richtlinien wie die prämenopausalen Patientinnen behandelt werden.

Die genauen Zahlenwerte gibt Tab.2 wieder.

	n	%
Patientinnen in der Prämenopause	30	23
perimenopausale Patientinnen	20	15,2
Patientinnen in der Postmenopause	77	58,8
Dunkelziffer	4	3
Total	131	100

Tab.2 Menopausenstatus der Mammakarzinom-patientinnen

5.1.3. KLINISCHES STADIUM

Die Ergebnisse der Einteilung der Patientinnen des vorliegenden Untersuchungskollektivs nach dem klinischen Stadium sind in Tab.3 dargestellt. Bei weniger als 10% der Patientinnen waren also die regionalen Lymphknoten nicht betroffen. Die Patientinnen des Stadiums IV hatten in 3 Fällen ausgedehnte Hautmetastasen; in 2 Fällen lag eine ossäre, in 2 weiteren eine pulmonale Metastasierung vor.

	n	%
Stadium I	11	8,4
Stadium II	65	49,4
Stadium III	28	21,4
Stadium IV	7	5,3
Dunkelziffer	20	15,5
Total	131	100

Tab.3 Stadieneinteilung der Mammakarzinompatientinnen

Bei Patientinnen mit Zweitkarzinom der einen Brust (nach operiertem Karzinom der anderen Brust) wurde die TNM-Klassifikation des Zweitkarzinoms bewertet, da es nicht zu entscheiden war, ob es sich bei den Zweitkarzinomen um eine Absiedelung oder um ein autonomes Karzinom handelte. Zweitkarzinome kamen in 6 Fällen vor.

5.1.4. HISTOLOGISCHE BEFUNDE

Unter den histologisch diagnostizierten Tumortypen überwogen bei weitem die soliden Karzinome. Die Gruppe der undifferenzierten Karzinome umfaßte mit 67%

Histologie	n	%
solides Karzinom	71	56,3
einfaches solides Karzinom	4	3,2
szirrhöses solides Karzinom	9	7,15
solides Karzinom mit drüsiger Restdifferenzierung	18	14,3
Adenokarzinom	6	4,8
Gallertkarzinom	3	2,4
Milchgangskarzinom	9	7,15
medulläres Karzinom	1	0,8
entdifferenziertes Karzinom	5	4
Total	126	100

Tab.4 histologische Befunde

zwei Drittel aller Karzinome, während die Karzinome mit besonderer Differenzierung mit zusammen 10,5% eher selten vertreten waren. Bei 25 (20,3%) der Patientinnen lag neben dem Mammakarzinom eine begleitende Mastopathie vor.

Da bei 3 Patientinnen ein Doppelkarzinom vorlag, ergibt sich die Anzahl von 126 histologischen Diagnosen bei nur 123 Patientinnen (Patientinnen bei denen nur Metastasen, nicht die originären Mammakarinome zur Analyse kamen, sind hier nicht berücksichtigt).

Die genauen Zahlenverhältnisse sind aus Tab.4 ersichtlich.

5.2. SPEZIELLER TEIL

5.2.1. REZEPTORANALYSE

Bei 131 Patientinnen mit malignen Veränderungen der Brust wurde exzidiertes Karzinomgewebe auf Rezeptoren analysiert. Im einzelnen handelte es sich dabei um:

- 120 Primärtumoren
- 3 Doppelkarzinome
- 8 Parallelbestimmungen von Metastasen
- 8 Fälle, bei denen nur Metastasen analysiert wurden

Insgesamt wurden also in 142 Fällen maligne Gewebsproben auf Rezeptoren untersucht. In knapp der Hälfte der Gewebsanalysen konnten Rezeptoren nachgewiesen werden. Die genauen Ergebnisse zeigt Tab.5.

	n	%
rezeptorpositiv	67	47,2
rezeptornegativ	75	52,8
Total	142	100

Tab.5 Ergebnisse der Rezeptoranalysen

Bei der Auswertung der Rezeptorbefunde unter quantitativen Gesichtspunkten stellte es sich heraus, daß

mehr als zwei Drittel der positiven Rezeptorbefunde in der Gruppe mittlerer Konzentration rangierte. Gruppe I war, schon wegen ihrer geringen Bandbreite (7-10 fmol), prozentual sehr schwach vertreten. Die durchschnittliche Rezeptorkonzentration der 67 rezeptorpositiven Gewebsproben betrug 60 fmol, die aller 142 Gewebsproben 28 fmol. Tab.6 zeigt die Aufteilung der Rezeptorbefunde nach ihrer Absolutkonzentration. Die höchste gemessene Rezeptorkonzentration betrug 240 fmol.

Gruppe	n	%
I	3	4,5
II	49	73,1
III	15	22,4
Total	67	100

Tab.6 quantitative Auswertung der Rezeptoranalysen

Zum Zeitpunkt der Rezeptoranalyse stand, soweit dies aus den Unterlagen zu ersehen war, keine der Patientinnen unter einer Hormontherapie, so daß eine Beeinflussung der Rezeptorergebnisse von dieser Seite ausgeschlossen werden konnte. Ein eventueller Einfluß durch Antikonzeptiva ließ sich bei den jüngeren Patientinnen jedoch nicht ausschließen. Bei 3 Patientinnen

war, jedoch Jahre zurückliegend, eine Radiotherapie erfolgt. Ein Einfluß von dieser Seite erschien jedoch höchst unwahrscheinlich.

5.2.2. REZEPTORBEFUND UND ALTER

Die Auswertung der Rezeptorbefunde nach dem Alter der Patientinnen zeigte eine deutliche Zunahme des Anteils rezeptorpositiver Karzinome in den höheren Altersgruppen. Karzinome von Patientinnen unter 50 Jahren wiesen in 32% der Fälle einen positiven Rezeptorbefund auf, während die Karzinome der Patientinnen, die über 50 Jahre alt waren, in 54% der Fälle rezeptorpositiv waren. Hierbei und im folgenden wurden die Rezeptorergebnisse von Doppelkarzinomen oder Parallelbestimmungen von Karzinomen und Metastasen als positiv gewertet, auch wenn nur einer der Werte einen positiven Rezeptorbefund ergab. In Abb.4 sind die genauen Verhältnisse dargestellt.

Korreliert man, wie in Abb.5 dargestellt, die Absolutkonzentrationen an Rezeptor mit dem Alter der jeweiligen Patientinnen, erkennt man mit zunehmendem Alter einen Trend zu höheren Rezeptorkonzentrationen. Hohe, der Gruppe III zugehörige Werte, fanden sich nur bei Patientinnen über 50 Jahre.

5.2.3. REZEPTORBEFUND UND MENOPAUSENSTATUS

Die Ergebnisse der Auswertung der Rezeptorbefunde nach dem Menopausenstatus der Patientinnen waren noch eindeutiger als die des vorangehenden Kapitels. Bei den postmenopausalen Patientinnen überwogen die rezeptorpositiven Karzinome, während bei den prämenopausalen in fast zwei Drittel der Fälle rezeptornegative Karzinome vorlagen. Die perimenopausalen Patientinnen nahmen hinsichtlich ihrer Rezeptorbefunde eine Mittelstellung ein.

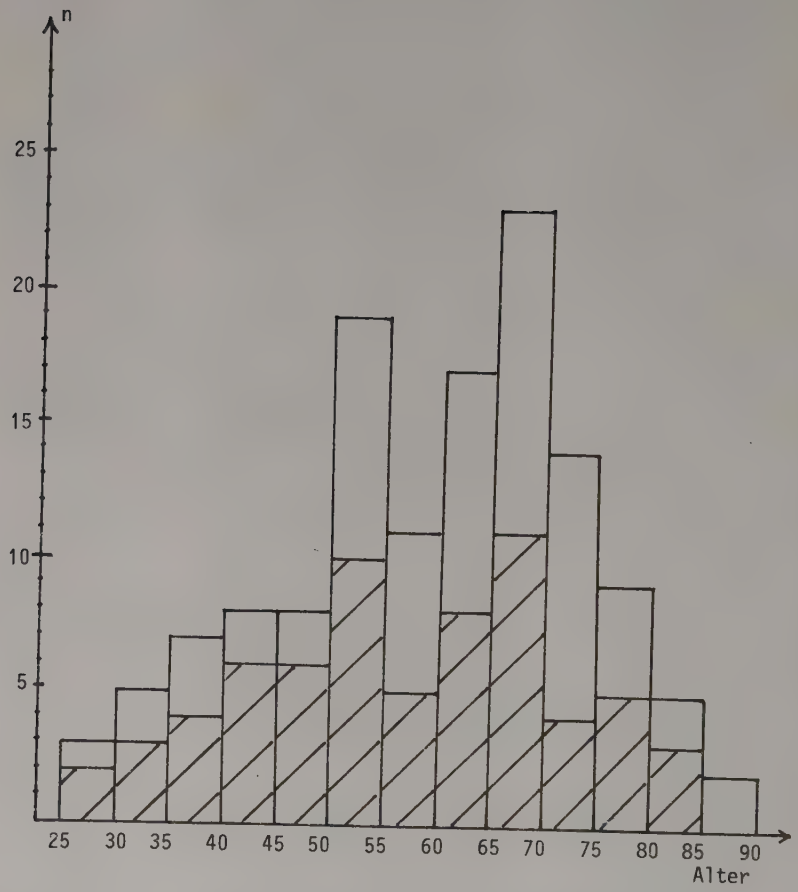

Abb.4 Anteil rezeptorpositiver bzw. - negativer Karzinome und Karzinommetastasen in Abhängigkeit vom Alter der Patientinnen
(▭ = rezeptorpositiv, ▨ = rezeptornegativ)

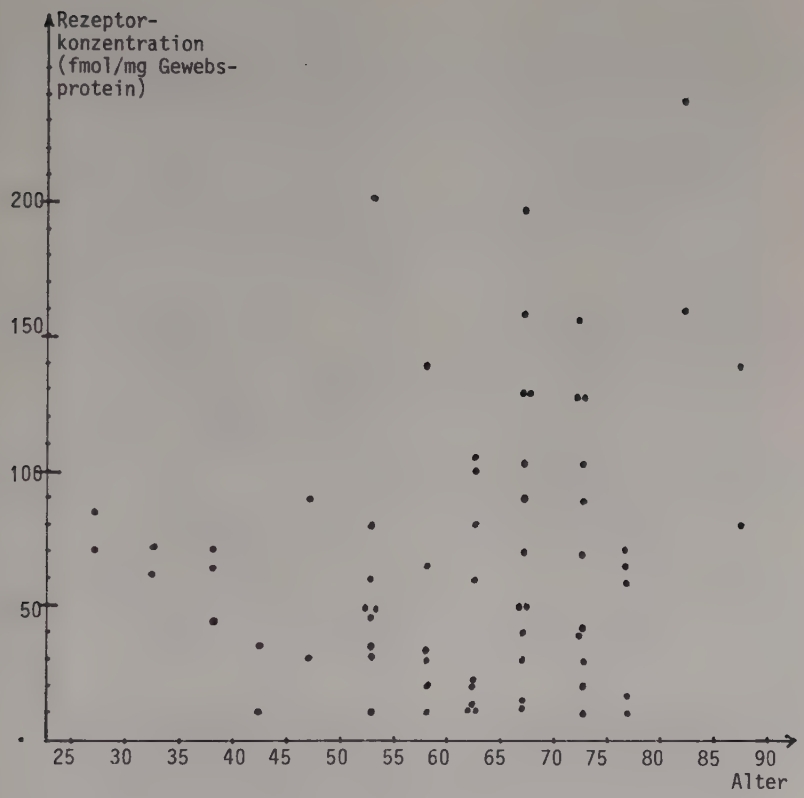

Abb.5 Rezeptorkonzentrationen und Alter der Patientinnen

Auch die Auswertung der Absolutkonzentrationen der Rezeptorbefunde nach dem Menostatus der Patientinnen erbrachte ein Überwiegen hochpositiver Rezeptorbefunde bei den postmenopausalen Patientinnen. Kein einziges der Karzinome prämenopausaler Patientinnen gehörte der Gruppe III an. Die durchschnittliche

		n	%
prämenopausale Patientinnen	rezeptorpositiv	11	36,7
	rezeptornegativ	19	63,3
perimenopausale Patientinnen	rezeptorpositiv	9	45
	rezeptornegativ	11	55
postmenopausale Patientinnen	rezeptorpositiv	45	58,4
	rezeptornegativ	32	41,6

Tab.7 Rezeptorbefund und Menopausenstatus

Rezeptorkonzentration betrug in der Gruppe prämenopausaler Patientinnen 59,7 fmol; perimenopausale Patientinnen wiesen eine durchschnittliche Rezeptorkonzentration von 59 fmol, postmenopausale von 72,7fmol auf.

Die genauen Ergebnisse finden sich in Tab.7 und Tab.8 dargestellt.

	Gruppe I		Gruppe II		Gruppe III	
	n	%	n	%	n	%
prämenopausale Patientinnen	1	9	10	91	-	-
perimenopausale Patientinnen	-	-	8	89	1	11
postmenopausale Patientinnen	2	4,5	29	64,5	14	31

Tab.8 Rezeptorkonzentrationen und Menostatus

5.2.4. REZEPTORBEFUND UND KLINISCHES STADIUM

	rezeptorpositiv		rezeptornegativ	
	n	%	n	%
Stadium I	5	45	6	55
Stadium II	36	55	29	45
Stadium III	11	39	17	61
Stadium IV	4	57	3	43

Tab.9 Rezeptorbefund und klinisches Stadium

Bei der Auswertung der Rezeptorbefunde nach dem klinischen Stadium der Patientinnen ließ sich kein ein-

deutiger Trend nachweisen. Die durchschnittliche Rezeptorkonzentration betrug für die rezeptorpositiven Karzinome im Stadium I 32 fmol, im Stadium II 69 fmol, im Stadium III 55 fmol und im Stadium IV 53 fmol. Weder für den Anteil rezeptorpositiver Karzinome noch für die durchschnittliche Rezeptorkonzentration ließ sich also eine Abhängigkeit vom klinischen Stadium der Patientinnen ermitteln (s. auch Tab.9).

5.2.5. REZEPTORANALYSE UND HISTOLOGISCHER BEFUND

Bei der Auswertung der Rezeptorbefunde nach dem histologischen Typ der jeweiligen Karzinome ergaben sich für alle soliden Karzinome (außer dem medullären soliden Karzinom) deutlich niedrigere Anteile an rezeptorpositiven Fällen gegenüber den soliden Karzinomen mit drüsigen Reststrukturen. Die Adenokarzinome wiesen mit 100% den höchsten, die entdifferenzierten Karzinome mit 20% den niedrigsten Anteil rezeptorpositiver Fälle auf. Die genauen Zahlenwerte sind aus Tab.10 zu entnehmen.

Noch deutlicher wurden die Differenzen im Rezeptorbefund bei der Einteilung der Karzinome nach ihrem Differenzierungsgrad. Hierbei konnte gefunden werden, daß mit zunehmendem Differenzierungsgrad der Prozentsatz der rezeptorpositiven Karzinome anstieg. In Tab.11 sind die genauen Verhältnisse dargestellt.

Bei den 3 Patientinnen mit Doppelkarzinomen ergab sich in einem Fall (solides Karzinom/Milchgangskarzinom) ein konkordantes Verhalten - beide Karzinome waren rezeptorpositiv. In den restlichen beiden Fällen (Gallertkarzinom/solides Karzinom und teildifferenziertes solides Karzinom/solides Karzinom) waren jeweils die höherdiffernzierten

Karzinome rezeptorpositiv, die weniger differenzierten rezeptornegativ.

	rezeptorpositiv		rezeptornegativ	
	n	%	n	%
solides Karzinom	26	36,6	45	63,4
einfaches solides Karzinom	2	50	2	50
szirrhöses solides Karzinom	4	44,5	5	55,5
solides Karzinom mit Restdifferenzierung	13	61,5	5	38,5
Adenokarzinom	6	100	-	-
Gallertkarzinom	2	66,7	1	33,3
Milchgangskarzinom	7	77,8	2	22,2
entdifferenziertes Karzinom	1	20	4	80
medulläres Karzinom	1	100	-	-

Tab.10 Rezeptorbefund und Tumorhistologie

	rezeptorpositiv		rezeptornegativ	
	n	%	n	%
entdifferenzier-tes Karzinom	1	20	4	80
undifferenzierte Karzinome	32	38	52	68
solide Karzinome mit Restdifferen-zierung	13	61,5	5	38,5
Karzinome mit spezieller Diffe-renzierung	10	77	3	23
Adenokarzinome	6	100	-	-

Tab.11 Rezeptorbefund und Differenzierungsgrad

Bei quantitativer Analyse der Ergebnisse der Rezeptorbestimmung findet man sowohl für die durchschnittliche Rezeptorkonzentration als auch für die Rezeptorabsolutkonzentrationen bei den soliden Karzinomen die niedrigsten Ergebnisse, während die soliden Karzinome mit Restdifferenzierung, die Milchgangs- und die Adenokarzinome in beiden Kategorien regelmäßig hohe Werte aufweisen. Die genauen Ergebnisse sind in Tab.12 aufgeführt.

Faßt man wiederum die verschiedenen soliden Karzinome (außer dem medullären soliden Karzinom) zur Gruppe der undifferenzierten Karzinome zusammen, ergibt sich für

	n	RK*	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
solides Karzinom	26	49,9	1	22	3
einfaches solides Karzinom	2	35	-	2	-
szirrhöses solides Karzinom	4	87,5	-	2	2
solides Karzinom mit Restdifferenzierung	13	80,6	-	9	4
Adenokarzinom	6	103,3	-	3	3
Gallertkarzinom	2	71	-	2	-
Milchgangskarzinom	7	60,6	1	4	2
entdifferenziertes Karzinom	1	34	-	1	-

Tab.12 Rezeptorkonzentration und Tumorhistologie
(* = durchschnittliche Rezeptorkonzentration)

die 32 rezeptorpositiven Karzinome dieser Kategorie ein durchschnittlicher Rezeptorgehalt von 53,4 fmol, während die 13 rezeptorpositiven soliden Karzinome mit Restdif-

ferenzierung eine durchschnittliche Rezeptorkonzentration von 80,6 fmol aufwiesen. Auffallend in der Kategorie der undifferenzierten Karzinome waren lediglich die hohen Rezeptorkonzentrationen bei den szirrhösen soliden Karzinomen. Trotz dieser Einschränkung ergab sich sowohl für den Prozentsatz rezeptorpositiver Karzinome als auch für die durchschnittliche Rezeptorkonzentration ein eindeutiger Trend: die entdifferenzierten Karzinome wiesen die niedrigsten Werte auf, gefolgt von den undifferenzierten Karzinomen; darauf folgten, mit etwa vergleichbaren Werten, die Karzinome mit spezieller Differenzierung und die soliden Karzinome mit Restdifferenzierung. Die höchsten Werte wiesen die Adenokarzinome auf.

Abb.6 veranschaulicht diese Zusammenhänge.

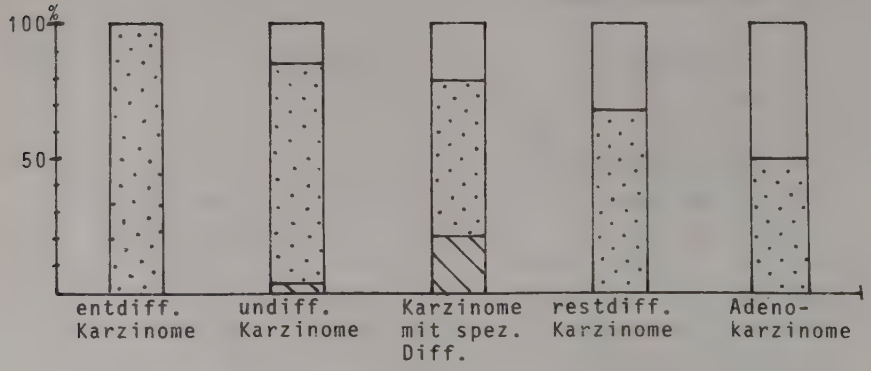

Abb.6 Rezeptorkonzentration und Differenzierungsgrad (▨ = Gruppe I, ▩ = Gruppe II, □ = Gruppe III)

Um neben der histologischen Diagnose und der Einordnung in Gruppen gleichen Differenzierungsgrades noch weitere histologische Parameter für die Beurteilung und Klassifikation der Karzinome zu erhalten, wurden getrennt gewertet:

- die Polymorphie der Tumorzellen
- die Zell-/Stromarelation
- die Entzündungsreaktion im Tumorgebiet, charakterisiert durch die Ansammlung von Lympho-/und Granulozyten

Bei der Korrelation dieser Merkmale mit den jeweiligen Rezeptorbefunden stellte es sich heraus, daß Karzinome mit ausgeprägter Zellpolymorphie mit einer Ausnahme negative Rezeptorbefunde ergaben, wobei 14 Karzinome dieses histologische Merkmal zeigten. Die Korrelation der Zell-/Stromarelation und des Grades der Entzündungsreaktion mit dem Rezeptorbefund erbrachte keine eindeutigen Ergebnisse. Die Bewertung einer Sinushistiozytose der Lymphknoten im Abflußgebiet der Karzinome war unmöglich, da eine solche nur in einem Fall diagnostiziert worden war.

5.2.6. REZEPTORBEFUND BEI PRIMÄRKARZINOMEN UND METASTASEN

Bei 7 Patientinnen des vorliegenden Untersuchungskollektivs wurden gleichzeitig Rezeptoranalysen des Mammakarzinoms und seiner Metastasen durchgeführt. Bei einer Patientin (Nr. 124) wurde, nachdem schon das Mammakarzinom einer Rezeptoranalyse unterzogen worden war, nach eingetretener Metastasierung (Intervall 1 Jahr) ein metastatisch befallener Lymphknoten auf Rezeptoren untersucht. Somit lagen 8 Parallelbestimmungen vor. In zwei dieser Fälle ergaben sich differente histologische Diagnosen von Primärtumor und Metastase. In drei Fällen (37,5%) lag ein diskordanter Rezeptorbefund vor, in fünf Fällen (62,5%) war der Rezeptorbefund konkordant. In dem einen Fall mit Einjahresintervall zwischen Rezeptoranalyse von Primärtumor und Metastase war der Primärtumor rezeptornegativ gewesen, während die Metastase mit 28 fmol einen positiven Rezeptorbefund ergab.

Die Befunde von Histologie und Rezeptoranalye der Patientinnen, bei welchen nur die Metastasen zur Rezeptoranalyse kamen, sind in Tab.13 aufgeführt. Auch hier zeigte sich wie schon im vorangegangenen Kapitel die hohe Rezeptorkonzentration der Adenokarzinome. Alle drei Metastasen von undifferenzierten Karzinomen waren rezeptornegativ. Zwei Fälle waren histologisch nicht einzuordnen. Da in den meisten Fällen die Histologie des Primärkarzinoms nicht bekannt war, war eine Aussage über eventuelle histologische Alterationen im Laufe der Metastasierung nicht möglich.

Lfd. Nr.	Lokalisation	Histologie	RK	Gruppe
19	Haut	szirrhös	0	-
28	Lymphknoten	?	50	II
45	" "	solid	0	-
63	Haut	medullär	80	II
94	"	Adenoca.	208	III
101	Lymphknoten	?	25	II
122	Haut	Adenoca.	104	III
128	"	solid	0	-

Tab.13 Histologie und Rezeptorbefund der Metastasen

5.2.7. REZEPTORBEFUNDE BEI BENIGNEN VERÄNDERUNGEN

Im eingangs erwähnten Zeitraum kam das Gewebe von 25 Frauen mit benignen Veränderungen der Brust zur Rezeptoranalyse. In 16 (64%) Fällen handelte es sich dabei um Mastopathien, in 9 (36%) Fällen um Fibroadenome. Ein Fibroadenom war mit einer Mastopathie vergesellschaftet. Bei einem der Mastopathiefälle lag gleichzeitig ein Karzinom vor. In einer wegen Fibroadenom biopsierten Mamma entwickelte sich binnen 6 Monaten ein Karzinom. Das Durchschnittsalter der 25 Patientinnen betrug 44 Jahre; die jüngste Patientin war 15, die

		Fibro-adenome	Masto-pathien
n_{gesamt}		9	16
rezeptor-positiv	n	6	7
	%	66,6	43,75
rezeptor-negativ	n	3	9
	%	33,3	56,25
durchschnittliche Rezeptor-konzentration		56,3	36,7
Gruppe	I	2	-
	II	3	7
	III	1	-

Tab.14 Rezeptorbefunde bei benignen Veränderungen der Brust

älteste 80 Jahre alt. Das Alter der meisten Patientinnen lag zwischen 40 und 60 Jahren.

Zwei Drittel der Fibroadenome erwiesen sich als rezeptorpositiv. Die höchste hier gemessene Rezeptorkonzentration betrug 150 fmol. Die Mastopathien waren in knapp der Hälf-

te der Fälle rezptorpositiv, wobei der höchste hier gemessene Wert 90 fmol betrug. Die genauen Ergebnisse sind in Tab.14 dargestellt.

Eine Beziehung zwischen den histologischen Kriterien der benignen Veränderungen (Proliferationstendenz, Fibrosierungsgrad, Epithelatypien, regressive Tendenzen) und Rezeptorbefund ließ sich nicht ermitteln. Das Kollektiv war zu klein, um auch hier eine Beziehung zwischen Alter bzw. Menostatus und Rezeptorbefund herstellen zu können.

6. DISKUSSION

Die rationale Grundlage für die Bestimmung von Östrogenrezeptoren in Mammakarzinomgewebe liegt in der Beobachtung, daß es in Zielgeweben des Östrogens zur intrazellulären Akkumulation des Hormons kommt (FOLCA et al. 1961, JOHANSSON et al. 1970). Da die Zellmembran der meisten Gewebe für das niedermolekulare und lipophile Östrogen prinzipiell durchlässig ist, und die selektive Östrogenakkumulation eine typische Sättigungskinetik zeigt, müssen intrazelluläre Rezeptorproteine mit hoher Spezifität und Affinität für die Anreicherung des Östrogens verantwortlich sein. Die einzelnen Schritte der Östrogenaufnahme und -wirkung sind (nach LEMON 1977):

- freie Diffusion durch die Zellmembran (keine selektive Aufnahme)
- Bindung des Östrogens an cytoplasmatisches Rezeptorprotein, welches in zwei auf Grund ihrer Sedimentationskonstante unterscheidbaren Formen vorliegt (4S und 8S Form)
- temperaturabhängige Aktivierung des Östrogen- Rezeptorkomplexes und Translokation desselben in den Zellkern (facilitated transport)
- Bindung des Östrogen- Rezeptorkomplexes an Chromatin und Nucleoproteine

Unmittelbar nach dem Eintritt des Östrogen- Rezeptorkomplexes in den Zellkern steigt die RNA-Synthese (EDELMANN 1975) und die Proteinsynthese (LIPPMAN et al. 1977) der Zellen an. Neben der Induktion von Epithelwachstum, sekretorischer Aktivität und Differenzierung des Zielgewebes induziert das Östrogen die Synthese seines eigenen Rezeptors über einen positiven feed-back Mechanismus (SARFF et al. 1971). Oberdies wird die Synthese anderer Steroidrezeptoren sowie die Prolactinsynthese stimuliert (MC CARTY et al. 1977). Hier liegt auch die molekulare Verknüpfung von

Östrogenwirkung und der Wirkung von z.B. Progesteron.

Es ist schon lange bekannt, daß das Mammakarzinom in vielen Fällen eine hormonabhängige Wachstumscharakteristik aufweist. SCHINZINGER (1883) und BEATSON (1896) wiesen unabhängig voneinander auf die Ovarektomie als mögliche Therapie beim metastasierenden Mammakarzinom hin. HUGGINS et al. (1951) führten die Adrenalektomie als weitere ablative Maßnahme ein; die Hypophysektomie wird in den letzten Jahren als ultima ratio beim metastasierenden Mammakarzinom besonders in den angelsächsischen Ländern praktiziert. LOESER (1939) gab die Verabreichung von Testosteron als mögliche additive Therapie bei eingetretener Metastasierung an. Seither wurde in weitem Umfang eine palliative Therapie mit Steroidhormonen betrieben. Ungelöst blieb jedoch bis Ende der 60er Jahre die Frage der Indikationsstellung hormontherapeutischer Maßnahmen. Die prä- und postoperative Bestimmung von Östrogenmetaboliten im Urin, die Steroidsulfatierung in Tumorextrakten, die Hormonabhängigkeit von Tumorzellkulturen (LECLERCQ et al. 1977, ATKINS et al. 1968) konnten die klinische Bewährungsprobe nicht bestehen. Auch die lange propagierte Bestimmung des Geschlechtschromatins besitzt keine Bedeutung für die Indikationsstellung zur Hormontherapie (RAJESWARI et al. 1977).

FOLCA et al. (1961) konnten als erste bei in vivo Experimenten die Akkumulation radioaktiven Östrogens im Tumorgewebe von Mammakarzinompatientinnen nachweisen. JENSEN et al. (1967) gelang bei in vitro Versuchen der Nachweis von intrazellulären Rezeptorproteinen für Östrogen. Es gilt heute als gesichert, daß der wesentlichste Parameter für die Bestimmung der Hormonabhängigkeit von Mammakarzinomen der Nachweis intrazellulärer

Östrogenrezeptoren ist (TOBIN et al. 1977). Rezeptorpositive Karzinome sind in 50 - 60%, rezeptornegative in maximal 8% der Fälle hormonsensibel (MC GUIRE 1975). Zum Nachweis dieser Rezeptorproteine steht heute eine Reihe von Labormethoden zur Verfügung. Die dieser Studie zugrundeliegende Agargelelektrophorese hat folgende Vorteile:

- hohe Empfindlichkeit bei hoher Ausbeute (WAGNER 1972)
- keine Störung durch spezifische plasmatische Transportproteine (DUFFY et al. 1977)
- Erfassung beider Formen des Rezeptors in einem Peak Albumin- Östrogenkomplexe werden während der Elektrophorese getrennt. Es wird also im anodischen Peak nur das spezifisch gebundene Östradiol erfasst.

Wird der Altersgipfel des Mammakarzinoms im allgemeinen mit 45-50 Jahren angegeben (BECKER et al. 1977), scheint der des untersuchten Kollektivs mit fast 59 Jahren sehr hoch zu liegen. Dies ist wahrscheinlich durch die vielen Fälle der von gynäkologischer Seite behandelten Mammakarzinome zu verstehen, welche - im Zuge der Vorsorgeuntersuchung - eher den jüngeren Altersgruppen angehören. Der Anteil rezeptorpositiver Karzinome steigt mit zunehmendem Alter an. ROSEN et al. (1975) fanden bei Frauen unter 50 Jahren in 46%, bei Frauen zwischen 50 und 60 Jahren in 57% und bei Frauen über 60 Jahren in 58% positive Rezeptorbefunde. Dies ist in erster Linie auf die Unterschiede im Menostatus der einzelnen Altersgruppen zurückzuführen. Die Beobachtung, daß postmenopausale Patientinnen im Durchschnitt häufiger rezeptorpositive Mammakarzinome aufweisen, wird durch viele Untersuchungen bestätigt. So fanden WALT et al. (1976) in 50,8% rezeptorpositive Karzinome bei Frauen in der Menopause gegenüber 37,5% bei prämenopausalen Patientinnen; auch die Durchschnittswerte der Rezeptorkonzentrationen waren bei postmenopausalen Patientinnen höher. Dies entspricht den in

dieser Studie gefundenen Resultaten. Die Abhängigkeit des Rezeptorbefundes vom Menostatus ist in ihrer Bedeutung noch nicht hinreichend geklärt. Eine verbreitete Annahme ist die, daß nach der Menopause durch den zusammen mit der Ovarialfunktion zurückgehenden Serumöstrogenspiegel vorher besetzte Rezeptorstellen frei werden (JENSEN 1975). GAROLA et al. (1977) interpretieren ihre Ergebnisse über den Nachweis von im Zellkern akkumuliertem Östrogen dahingehend, daß zirkulierendes Östrogen sich bei prämenopausalen Patientinnen an zytoplasmatische Rezeptoren bindet, diese in den Kern verlagert und somit dem herkömmlichen Nachweis entzieht. Allerdings wird auch von Frauen in der Menopause Östrogen, teils durch die Nebennierenrinde, teils durch periphere Umwandlung anderer Steroide in nennenswerten Mengen gebildet (LIPPMAN et al. 1977). Auch eine direkte Erhöhung der Rezeptorkonzentration in der Menopause wird diskutiert (MC CARTY et al. 1977). Diese widersprüchlichen Ansätze geben einen Hinweis dafür, daß die Rezeptorkonzentration keine nur über einen einfachen Rückkopplungsmechanismus regulierte Größe ist, sondern als Ausdruck eines komplexen Regulationsvorgangs gesehen werden muß. Ob die besseren Therapieerfolge bei rezeptorpositiven postmenopausalen Patientinnen auf die durchschnittlich höhere Rezeptorkonzentration dieser Gruppe zurückzuführen ist, ist noch nicht geklärt. Dem allmählichen Anstieg des Anteils rezeptorpositiver Karzinome mit dem Alter ist zu entnehmen, daß es - zum Teil wohl abgemildert durch Östrogene extraovarieller Herkunft - zu einer kontinuierlichen Umstellung im hormonellen Milieu kommt. Deshalb erscheint die therapeutische Zuordnung perimenopausaler Patientinnen zu den prämenopausalen gerechtfertigt.

Die Festlegung der Grenze zwischen rezeptorpositiven und rezeptornegativen Karzinomen erfolgt willkürlich und entspricht nicht den biologischen Gegebenheiten. Funktional gesehen, soll sie hormonsensible von hormonunabhängigen Karzinomen unterscheiden lassen. Deshalb schlugen BLOCK et al. (1975) eine Grenze von 2,5 fmol für prämenopausale und von 7,5 fmol für postmenopausale Patientinnen vor. Ausgangspunkt dieser differenten Positivitätsgrenzen war der kontrollierte Therapieerfolg, der sich bei prämenopausalen Patientinnen schon bei niedrigerer Rezeptorkonzentration einstellte. WALT et al. (1976) gaben als Grenzkonzentrationen 3,1 bzw. 4,1 fmol an. Diesem Vorgehen wird man sich aber - schon aus methodologischen Gründen - nicht anschließen.

In Tab.15 findet sich eine Zusammenstellung von in der Literatur mitgeteilten Ergebnissen der Rezeptoranalyse. Man erkennt, daß der Anteil rezeptorpositiver Karzinome je nach Untersucher beträchtliche Unterschiede aufweist. Die Gründe dafür sind:

- differente Untersuchungsmethoden
- differente Festlegung der Positivitätsgrenze
- wachsende Erfahrung mit der Methode, die im Laufe der Zeit dazu führt, daß sich ein immer größerer Prozentsatz von Karzinomen als rezeptorpositiv erweist. Diese von LECLERCQ et al. (1977) mitgeteilte Beobachtung war auch im vorliegenden Untersuchungskollektiv festzustellen.

Da vom Rezeptorbefund die Indikationsstellung einer Hormontherapie abhängig gemacht wird, ergeben sich für die Praxis folgende Forderungen:

- Einigung auf eine einheitliche, standardisierte Methode; die von der EORTC (1973) vorgeschlagene Adsorptionsmethode konnte nicht befriedigen (BRAUNSBERG 1975)

n	rezeptor-positiv	rezeptor negativ	Methode	Untersucher
	%	%		
251	73,1	26,9	SGDC*	Spaeren et al. (1973)
77	56 (P)*	44	DCC*	Leclercq et al. (1973)
65	37 (M)*	63	"	" " "
84	56 (P)*	44	"	Leung et al. (1974)
79	52 (M)*	48	"	" " "
114	70	30	VM*	Hawkins et al. (1975)
214	73 (P)*	27	DCC*	Leclercq et al. (1975)
168	58 (M)*	42	"	" " "
161	47,2	52,8	"	Walt et al. (1975)
25	74	26	"	Heuson et al. (1977)
117	65	35	SGDC*	Bloom et al. (1977)

Tab. 15 Übersicht über Rezeptorergebnisse anderer Autoren
(SGDC*= sucrose-gradient-density-analysis,
DCC*= dextran-coated-charcoal-method,
VM*= Verdrängungsmethode, (P)*= Primärtumor,
(M)*= Metastase)

- Einigung auf eine definierte Positivitätsgrenze
- bei Beibehaltung differenter Labormethoden verläßliche Vergleichskriterien (in Fortsetzung der Arbeit von JUNGBLUT et al. 1972)

Ober die quantitative Bewertung der Rezeptorkonzentration herrscht heute noch keine einheitliche Meinung. HEUSON et al. (1977) stellten eine signifikante Korrelation zwischen der Absolutkonzentration an Rezeptor und einem späteren Therapieerfolg durch hormonelle Maßnahmen fest. Ihrer Meinung nach ist eine rein qualitative Interpretation der Rezeptorbefunde nur für rezeptornegative Karzinome zulässig. Nach LECLERCQ et al. (1977) enthalten letztlich alle Mammakarzinome Rezeptoren; bei rezeptornegativen Karzinomen läge die Rezeptorkonzentration lediglich unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze (die Verteilung der Absolutkonzentrationen läßt im übrigen nicht den Schluß zu, daß zwei unterscheidbare Populationen von rezeptorpositiven und rezeptornegativen Karzinomen vorliegen; dies haben schon HEUSON et al. (1975) betont). Betrachtet man den Verlust der Östrogenrezeptoren als Ausdruck der graduellen Entdifferenzierung der Tumorzellen, erscheint dieser Ansatz theoretisch richtig, entbehrt aber der klinischen Praktikabilität. Nach LAING et al. (1977) besitzt die absolute Rezeptorkonzentration eine Bedeutung für die Bewertung der Hormonsensibilität von Mammakarzinomen; DEGENSHEIN et al. (1977) gaben an, daß bei sehr hohen Werten quantitative Aspekte keine Rolle spielen, bei grenzwertigen Befunden jedoch von Bedeutung sind. Nach MC CARTY et al. (1977) sind Therapieversuche bei Rezeptorkonzentrationen zwischen 3-7 fmol zweifelhaft, bei Werten unter 3 fmol sinnlos.

Die Absolutkonzentrationen des Rezeptorproteins waren über ein weites Spektrum verteilt. Neben den tatsächlichen Unter-

schieden im Gehalt an Rezeptorprotein sind hier ausschlaggebend:

- Verunreinigung des Homogenats durch Fett, Bindegewebe und nekrotisches Material
- eventuell unterschiedlicher Zell(cellularity)- bzw. Stromareichtum des Tumorgewebes

Oberdies könnten hier extratumorale Mechanismen eine Rolle spielen. Schon TRAMS et al. (1973) wiesen auf die Bedeutung des Menstruationszyklus für die Rezeptoranalyse hin. BROOKS (1976) berichtete über zyklusgebundene Schwankungen des Rezeptorspiegels, welche konkordant zum aktuellen Östrogenspiegel verlaufen. Zusätzlich existieren noch zyklusunabhängige Fluktuationen der Rezeptorkonzentration. JUNGBLUT et al. (1977) beschrieben einen zirkadianen und jahreszeitlichen Rhythmus durch periphere Umwandlung von Nebennierensteroiden sowie eine steroidunabhängige Fluktuation der Rezeptorkonzentration. Diese Ergebnisse werfen - neben der Inhomogenität des Tumormaterials - die Frage auf, inwieweit Rezeptorergebnisse reproduzierbar sind. HAWKINS et al. (1975) fanden bei der Analyse verschiedener Fraktionen von tierischem Uterusgewebe Variationen der Rezeptorkonzentration von 16% und schlossen daraus auf erheblich höhere Variationen in menschlichem Karzinomgewebe.

In der vorliegenden Studie konnte keine Korrelation zwischen dem klinischen Stadium der Patientinnen und den Ergebnissen der Rezeptoranalyse gefunden werden. Dies entspricht den von MAASS et al. (1975) und MC GUIRE (1975) mitgeteilten Ergebnissen. WALT et al. (1976) fanden dagegen bei Patientinnen im Stadium IV eine signifikant erhöhte Zahl rezeptornegativer Karzinome. Die Einteilung in klinische Stadien hat vor allem eine prognostische Bedeutung. Diese ist aber offensichtlich nur

durch die Größe des Primärtumors und das Vorhandensein von Lokal- bzw. Fernmetastasen definiert und nicht durch den Rezeptorgehalt des Karzinomgewebes; dennoch kann dem Rezeptorbefund eine gewisse prognostische Bedeutung nicht abgesprochen werden (s. S. 46). Eine Analyse des Metastasierungstyps unter dem Gesichtspunkt des Rezeptorgehalts der Metastasen war wegen der niedrigen Fallzahl nicht möglich.

Eine kritische Wertung der dieser Studie zugrundeliegenden Ergebnisse der Rezeptoranalyse unter dem Gesichtspunkt der histologischen Merkmale der einzelnen Karzinome war aus mehreren Gründen problematisch. Zum einen erschwerte die nicht immer einheitlich gebrauchte Nomenklatur eine eindeutige Einordnung der Karzinome, zum anderen fehlten im histopathologischen Befund meist spezielle Angaben zu Zellpolymorphie, Zellreichtum und anderen morphologischen Einteilungskriterien. Desgleichen bot der Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen anderer Autoren gerade wegen der Nomenklaturdifferenzen nicht unerhebliche Probleme. Es konnte mit zunehmendem Differenzierungsgrad der Karzinome ein Ansteigen nicht nur des Prozentsatzes rezeptorpositiver Fälle sondern auch der durchschnittlichen Rezeptorkonzentration gefunden werden. Dazu ist zu bemerken, daß die Fallzahl - besonders was einige selten vorkommende Karzinome betrifft - im vorliegenden Kollektiv zu klein war, um endgültige Aussagen machen zu können. ROSEN et al. (1975) konnten bei einer Einteilung infiltrierender Karzinome in 4 Gruppen unterschiedlicher Differenzierung mit ansteigendem Differenzierungsgrad eine Zunahme des Anteils rezeptorpositiver Karzinome finden. MC GUIRE et al. (1975) verneinten, gestützt auf die Auswertung der Befunde von 380 Patientinnen, eine Korrelation von Tumorhistologie und Rezeptorbefund; sie teilten jedoch die nicht näher spezifizierte Beobachtung mit, daß

Karzinome niedrigeren Differenzierungsgrades häufiger rezeptornegativ waren. SACHS et al. (1976) fanden undifferenzierte Karzinome in 44%, differenzierte solide dagegen in 64% rezeptorpositiv. Betrachtet man die Synthese von Rezeptorproteinen als Ausdruck einer ungestörten Zellfunktion, erscheint es naheliegend, daß das Karzinomgewebe mit zunehmender Entdifferenzierung zu einem gewissen Zeitpunkt die Möglichkeit zur Synthese dieser Rezeptorproteine verliert. Diese Betrachtungsweise wird durch die neuesten Ergebnisse über die Bedeutung der Progesteronrezeptoren gestützt (MC GUIRE et al. 1977), wonach die Östrogenrezptoren nur eine Stufe eines komplexen hormonellen Regulationszyklus darstellen, welcher mit zunehmender Entdifferenzierung der Zelle seine biologische Integrität verliert.

Da die Östrogenrezeptoren intrazellulär lokalisiert sind, liegt die Vermutung nahe, daß zellreiche Karzinome gegenüber stromareichen eine höhere Rezeptorkonzentration aufweisen. WITTLIFF et al. (1971) und ROSEN et al. (1975) konnten jedoch keine Korrelation zwischen Zellreichtum und Rezeptorbefund feststellen. Die Homogenisierung des Karzinomgewebes läßt natürlich Tumorareale unterschiedlichen Rezeptorgehalts nicht mehr voneinander unterscheiden. Schon die vielen histologischen Mischformen weisen auf mögliche Inhomogenitäten des Karzinomgewebes hin. Nach MC GUIRE et al. (1977) handelt es sich im Tumorgewebe um eine heterogene Zellpopulation. LECLERCQ et al. (1977) machten geltend, daß ein häufig zu beobachtendes multifokales Tumorwachstum den Schluß auf eine multiklonale Entstehung der Karzinome nahelege. Diese Erwägungen sind auch für die Parallelbestimmungen von Rezeptoren in Primärkarzinomen und Metastasen von Bedeutung. Ein Rückgang des Rezeptorgehalts bzw. des Anteils rezeptorpositiver Befunde der Metastasen gegenüber den

Primärkarzinomen ist unter dem Gesichtspunkt zunehmender Entdifferenzierung im Verlaufe der Erkrankung wahrscheinlicher. Es finden sich jedoch auch rezeptorpositive Metastasen bei rezeptornegativem Primärkarzinom (SAVLOV et al. 1977). Differenzen im Rezeptorbefund gaben TOBIN et al. (1977) an. BLOOM er al. (1977) fanden in 60% der Primärkarzinome, jedoch nur in 50% der zugehörigen Metastasen positive Rezeptorbefunde. ROSEN et al. (1977) konnten in bis zu 38% ihrer Fälle unterschiedliche Rezeptorbefunde nachweisen. Auf der anderen Seite fanden DEGENSHEIN et al. (1977) so enge Beziehungen zwischen den Rezeptorbefunden, daß sie prinzipiell Rückschlüsse vom Rezeptorbefund der Metastasen auf den der Primärkarzinome für möglich hielten. Dem muß man zusätzlich zu der oben aufgeführten Problematik entgegenhalten, daß sowohl Tumorhistologie als auch Rezeptorgehalt durch therapeutische Maßnahmen deutlich beeinflußt werden können. Nach WALT et al. (1976) können Bestrahlungen zu falsch negativen Rezeptorbefunden führen. Hormonelle Manipulationen können eine Selektierung rezeptornegativer Tumorzellen bedingen. Aus all diesen Gründen erscheint es angezeigt, auch bei primär noch lokalisiertem Karzinom sofort eine Rezeptoranalyse vorzunehmen und nicht erst eine Metastasierung abzuwarten.

Eine prognostische Bedeutung wird dem Rezeptorbefund im allgemeinen nicht zugemessen. Dies gilt jedoch nur für die Prognose quoad sanationem. Rezeptornegative Patientinnen entwickeln häufiger viszerale Metastasen (WALT et al. 1976). Erfolgreich ovarektomierte Patientinnen haben nach MATTHIAS et al. (1976) eine durchschnittliche Oberlebenszeit von 31 Monaten gegenüber 6-9 Monaten bei Therapieversagern. Die Therapieerfolge bei rezeptorpositivem Mammakarzinom dürfen jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, daß immerhin ca. 40% der so selektierten Patientinnen nicht auf hormonelle Maßnahmen reagieren. Neben falsch positiven Befun-

den , die auf methodologischen Gründen beruhen - insbesondere bedingt durch Analysenverfahren, die nicht zwischen spezifischer und unspezifischer Bindung unterscheiden lassen (SAVLOV et al. 1977) - sind hier auch tumoreigene Mechanismen von Bedeutung. So konnten ZAVA et al. (1977) Tumorzellen mit hoher nukleärer Rezeptorkonzentration nachweisen; es wird diskutiert, daß diese nukleären Rezeptoren eine intrinsic activity besitzen, die auch in der Abwesenheit von endogenem Östrogen das Tumorwachstum begünstigen können. Dies würde ein fehlendes Ansprechen auf ablative Maßnahmen erklären. JUNGBLUT et al. (1977) fordern für eine eindeutige Beurteilung der Hormonabhängigkeit von Mammakarzinomen den Nachweis nukleären Östrogens (als Beweis der struktuellen Intaktheit des Östrogenrezeptors) sowie den Nachweis eines durch Östrogenwirkung induzierten Syntheseproduktes als Beweis der erhaltenen Funktion des Östrogen-Rezeptorkomplexes. Hier bietet sich die zusätzliche Bestimmung der Progesteronrezeptoren an (HORWITZ et al. 1975). Abschließend kann man sagen, daß der Nachweis von Östrogenrezeptoren im Tumorgewebe von Mammakarzinompatientinnen ein notwendiger, aber nicht hinreichender Parameter für die Bestimmung der Hormonsensibilität der Karzinome ist. Die Bestimmung der Östrogenrezeptoren wird aber weiterhin der wichtigste Test für die Indikationsstellung zur Hormontherapie bleiben.

Das Risiko der Karzinomentstehung bei Trägerinnen benigner Veränderungen der Brust ist noch nicht geklärt. Es scheint jedoch einiges dafür zu sprechen, daß Mastopathien und Fibroadenome, die histologisch eine starke Proliferationstendenz aufweisen, einem höheren Entartungsrisiko ausgesetzt sind (CONTESSO et al. 1975). ROSEN et al. (1975) fanden Rezeptoren lediglich in Fibroadenomen, nicht dagegen in Mastopathien. MAY-LEVIN et al. (1977) konnten bei ihren Untersuchungen neben 13% rezeptorpositiver Fibroadenome auch bei Mastopathien in 12% Rezeptoren nachweisen - im übrigen zeigte sich eine Korrelation von epithelialer Gewebskompo-

nente und Rezeptorkonzentration. Ein weiterer Befund war die erhöhte Inzidenz von Rezeptoren bei jüngeren Patientinnen, welche nach Ansicht der Autoren als Ausdruck des bei diesem Patientenkollektivs vorliegenden gestörten Hormongleichgewichts zu interpretieren war. Die prognostische Relevanz des Rezeptorbefundes benigner Mammaerkrankungen ist heute noch nicht zu beurteilen.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Im Zuge der vorliegenden Studie wurden die Ergebnisse der Rezeptoranalyse des Gewebes von 156 Patientinnen der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen ausgewertet. Bei 121 Patientinnen lagen maligne, bei 25 Patientinnen benigne Veränderungen der Brust vor. Bei 8 Patientinnen wurden Metastasen eines Mammakarzinoms auf Rezeptoren untersucht. Die Rezeptorergebnisse wurden mit biographischen, klinischen und histopathologischen Daten der Patientinnen korreliert. Hierbei ergab sich:

- 67 (47,2%) der untersuchten malignen Gewebsproben waren rezeptorpositiv, 75 (52,8%) rezeptornegativ. Die Positivitätsgrenze lag bei 7 fmol Östradiol/mg Gewebsprotein.
- Die durchschnittliche Rezeptorkonzentration der rezeptorpositiven malignen Gewebsproben betrug 60 fmol. Der höchste Wert betrug 240 fmol.
- Der Anteil rezeptorpositiver Karzinome stieg mit dem Alter der Patientinnen an; 32% der Patientinnen unter 50 Jahren hatten einen positiven Rezeptorbefund gegenüber 54% der über 50 Jahre alten Patientinnen.
- Der Anteil rezeptorpositiver Karzinome erwies sich als abhängig vom Menostatus der Patientinnen. Prämenopausale Patientinnen hatten in 36,7%, perimenopausale in 45%, postmenopausale in 58,4% einen positiven Rezeptorbefund. Die durchschnittliche Rezeptorkonzentration betrug bei den prämenopausalen Patientinnen 59,7 fmol, bei den postmenopausalen 72,7 fmol.
- Eine Abhängigkeit von Rezeptorbefund und Rezeptorkonzentration vom klinischen Stadium der Patientinnen konnte nicht gefunden werden.
- Sowohl der Anteil rezeptorpositiver Fälle als auch die durchschnittliche Rezeptorkonzentration stiegen mit zunehmendem Differenzierungsgrad der untersuchten Karzinome an.

- Primärtumoren und Metastasen zeigten in 62,5% der Fälle ein konkordantes, in 37,5% ein diskordantes Verhalten im Rezeptorbefund.
- 6 (66,6%) der untersuchten Fibroadenome und 7 (43,75%) der untersuchten Mastopathien waren rezeptorpositiv. Eine Abhängigkeit des Rezeptorbefundes von den histopathologischen Eigenschaften der benignen Veränderungen ließ sich nicht nachweisen.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALBERTINI, A. von: Histologische Geschwulstdiagnostik
Stuttgart: Thieme 1955

2. ATKINS, H., BULBROOK, R. D., and FALCONER, M. A.: Ten Years of Experience of Steroid Assays in the Management of Breast Cancer. A Review.
Lancet 1968 II, 1255-1260.

3. BEATSON, G. T.: On the Treatment of Inoperable Cases of Carcinoma of the Mamma: Suggestions for a New Method of Treatment, with Illustrative Cases.
Lancet 1896 II, 104-107, 162-165.

4. BECKER, G. und TOBIES-LEHMANN, M. A.: Metastasensuche bei Mammakarzinom - postoperatives Staging und Langzeitüberwachung.
Klinikarzt 6, 1977, 578-584.

5. BLOCK, G. E., JENSEN, E. V., and POLLEY, T. Z,: The Prediction of Hormonal Dependency of Mammary Cancer.
Ann. surg. 182, 1975, 342-350.

6. BLOOM, N., TOBIN, E., and DEGENSHEIN, G. A.: Clinical Correlations of Endocrine Ablation with Estrogen and Progesterone Receptors in Advanced Breast Cancer. In:
Progesterone Receptors in Normal and Neoplastic Tissues, edited by W. L. MC GUIRE et al.
Raven Press, New York: 1977

7. BRAUNSBERG, H.: The Determination of High-Affinity Oestrogen Receptors in Human Breast Tumours. Critique of a Method Approved by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group.
Europ. J. Cancer II, 1975, 101-103.

8. BROOKS, S. C.: The Metabolism of Steroid Hormones in Breast Cancer: A Reappraisal.
Curr. Top. Mol. Endocrinol. 4, 1976, 36-50.

9. CONTESSO, G., ROUESSE, J., et JACQUEMIER, J.: Histologie des lésions prê-cancéreuses du sein.
J. Gynéc. Obstét. Biol. Repr., 4, 1975, 5-9.

10. DEGENSHEIN, G. A., BLOOM, N., CECCARELLI, F., DALUVOY, R., and TOBIN, E.: Estrogen and Progesterone Receptor Site Studies as Guides to the Management of Advanced Breast Cancer.
Breast 3, 1977, 29-31.

11. DUFFY, M. J., and DUFFY, G. J.: Measurement of Estradiol Receptors in Human Breast Tumors by Polyacrylamide Gel Electrophoresis.
Clin. Chim. Acta, 74, 1977, 161-166.

12. EDELMAN, J. S.: Mechanism of Action of Steroid Hormones.
J. Steroid Biochem. 6, 1975, 147-159.

13. E.O.R.T.C. BREAST CANCER COOPERATIVE GROUP: Standards for the Assessment of Estrogen Receptors in Human Breast Cancer.
Europ. J. Cancer 9, 1973, 379-381.

14. FOLCA, P. J., GLASCOCK, R. F., and IRVINE, W. T.: Studies with Tritium-Labelled Hexoestrol in Advanced Breast Cancer.
Lancet II, 1961, 796-798.

15. GAROLA, R. E., and MC GUIRE, W. L.: An Improved Assay for Nuclear Estrogen Receptor in Experimental and Human Breast Cancer.
Cancer Res., 35, 1975, 3362-3364.

16. HARTENSTEIN, R., EHRHART, H., und PAPE, W.: Internistische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms.
Fortschr. Med., 1977, 1305-1312.

17. HAWKINS, R. A., HILL, A., and FREEDMAN, B.: A Simple Method for the Determination of Oestrogen Receptor Concentrations in Breast Tumours and Other Tissues.
Clin. Chim. Acta 64, 1975, 203-210.

18. HEUSON, J. C., and LECLERCQ, G.: Significance of Tissue Estrogen Receptors in the Strategy of Breast Cancer Treatment.
Arch. Geschwulstforsch. 45, 1975, 417-422.

19. HEUSON, J. C., LONGEVAL, E., MATTHEIEM, W. H., DEBOEL, M. C., SYLVESTER, R. J., and LECLERCQ, G.: Significance of Quantitative Assessment of Estrogen Receptors for Endocrine Therapy in Advanced Breast Cancer.
Cancer 39, 1977, 1971-1977.

20. HORWITZ, K. B., and MC GUIRE, W. L.: Predicting Response to Endocrine Therapy in Human Breast Cancer: A Hypothesis.
Science 1975, 726-727.

21. HUGGINS, C., and BERGENSTAL, D. M.: Inhibition of Human Mammary and Prostatic Cancer by Adrenalectomy.
Cancer Res. 12, 1952, 134-138.

22. JENSEN, E. V., DESOMBRE, E. R., and JUNGBLUT, P. W.: Estrogen Receptors in Hormone-Responsive Tissues and Tumors. In:
WISSLER, R. W., DAO, T. L., and WOOD, S.(eds.) Endogenous Factors Influencing Host-Tumor Balance.
Chicago: University of Chicago Press 1967

23. JENSEN, E. V.: Estrogen Receptors in Hormone-Dependent Breast Cancers.
Cancer Res. 35, 1975, 3362-3364.

24. JOHANSSON, H., TERENIUS, L., and THOREN, L.: The Binding of Estradiol-17β to Human Breast Cancers and Other Tissues in Vitro.
Cancer Res. 30, 1970, 692-698.

25. JUNGBLUT, P. W., HUGHES, S., HUGHES, A., and WAGNER, R. K.: Evaluation of Various Methods for the Assay of Cytoplasmic Oestrogen Receptors in Extracts of Calf Uteri and Human Breast Cancers.
Acta endocr. 70, 1972, 185-195.

26. JUNGBLUT, P.W., HUGHES, A., SIERRALTA, W., and WAGNER, R. K.: A Proposal for Assessment of Hormone Sensitivity and Consequent Endocrine Therapy of Breast Cancer.
Europ. J. Cancer 13, 1977, 1201-1202.

27. LAING, L., CALMAN, K. C., SMITH, M. G., SMITH, D. C., and LEAKE, R. E.: Nuclear Oestrogen Receptors and Treatment of Breast Cancer.
Lancet II, 1977, 168-169.

28. LECLERCQ, G., HEUSON, J. C., DEBOEL, M. C., and MATTHEIEM, W. H.: Oestrogen Receptors in Breast Cancer: A Changing Concept.
Brit. med. J. 1, 1975, 185-189.

29. LECLERCQ, G., HEUSON, J. C., SCHOENFELD, R., MATTHEIEM, W. H., and TAGNON, H. J.: Estrogen Receptors in Human Breast Cancer.
Europ. J. Cancer 9, 1973, 665-673.

30. LECLERCQ, G., and HEUSON, J. C.: Therapeutic Significance of Sex-Steroid Hormone Receptors in the Treatment of Breast Cancer.
Europ. J. Cancer 13, 1977, 1205-1215.

31. LEMON, H. M.: Experimental Basis for Multiple Primary Carcinogenesis by Sex Hormones. A Review.
Cancer 40, 1977, 825-832.

32. LEUNG, B. S., KRIPPAEHNE, W. W., and FLETCHER, W. S.: Prognostic Value of Estrogen Receptor to Endocrine Ablation in Cancer of the Breast.
Surg. gynec. obstet. 139, 1974, 525-528.

33. LIPPMAN, M. E., OSBORNE, C. K., KNAZEK, R., and YOUNG, N.: In Vitro Model Systems for the Study of Hormone-Dependent Human Breast Cancer.
New Engl. J. Med. 296, 1977, 154-159.

34. LOESER, A. A.: Male Hormone in the Treatment of Breast Cancer.
Acta Un. int. Cancr. 4, 1939, 375-377.

35. LOWRY, O. H., ROSEBROUGH, N. J., FARR, A. L., and RANDALL, R. J.: Protein Measurement with the Folin Phenol Reagent.
J. Biol. Chem. 193, 1951, 265-275.

36. MAASS, H., ENGEL, B., NOWAKOWSKI, H., STOLZENBACH, G., and TRAMS, G.: Steroid Hormone Receptors in Human Breast Cancer and Clinical Correlations.
Arch. Geschwulstforsch. 45, 1975, 423-429.

37. MC CARTY, K. S., and MC CARTY, K. S.: Steroid Hormone Receptors in the Regulation of Differentiation.
Am. J. Pathol. 86, 1977, 705-744.

38. MC GUIRE, W. L.: Current Status of Estrogen Receptors in Human Breast Cancer.
Cancer 36, 1975, 638-644.

39. MC GUIRE, W. L., HORWITZ, K. B., PEARSON, O. H., and SEGALOFF, A.: Current Status of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer.
Cancer 39, 1977, 2934-2947.

40. MATTHIAS, M., und RIECHE, K.: Gegenwärtiger Stand und Entwicklungstendenzen der hormonellen und chemotherapeutischen Behandlung des Mammakarzinoms.
Dt. Gesundh.-Wesen 31, 1976, 2257-2266.

41. MAY-LEVIN, F., CONTESSO, G., GUERINOT, F., DELARUE, J. C., et BOHUON, C.: Récepteurs des estrogènes et de la progestérone dans les

affections non carcinomateuses du sein.
Path. Biol. 25, 1977, 233-239.

42. RAJESWARI, S., GHOSH, S. N., SHAH, P. N., and BORAH, V. J.: Barr Body Frequency in the Human Breast Cancer Tissue. A Prospective Study on its Prognostic Value and its Correlation with Specific Oestradiol Receptors.
Europ. J. Cancer 13, 1977, 99-102.

43. ROSEN, P. P., MENENDEZ-BOTET, C. J., NISSELBAUM, J. S., URBAN, J. A., MIKE, V., FRACCHIA, A., and SCHWARTZ, M. K.: Pathological Review of Breast Lesions Analyzed for Estrogen Receptor Protein.
Cancer Res. 35, 1975, 3187- 3194.

44. ROSEN, P. P., MENENDEZ-BOTET, C. J., URBAN, J. A., FRACCHIA, A., and SCHWARTZ, M. K.: Estrogen Receptor Protein (ERP) in Multiple Tumor Specimens from Individual Patients with Breast Cancer.
Cancer 39, 1977, 2194-2200.

45. SACHS, H., und WINZER, J.: Histologischer Tumortyp, DNS-Gehalt und Chromatinstruktur der Mammakarzinome mit positivem und negativem 17-ß-Östradiol-Rezeptor-Nachweis.
Arch. Gynäk. 221, 1976, 323-338.

46. SARFF, M., and GORSKI, J.: Control of Estrogen Binding Protein under Basal Conditions and after Estrogen Administration.
Biochemistry 10, 1971, 2557-2563.

47. SAVLOV, E. D., WITTLIFF, J. L., and HILF, R.: Further Studies of Biochemical Predictive Tests in Breast Cancer.
Cancer 39, 1977, 539-541.

48. SCHINZINGER, A.: Ober Carcinoma mammae.
Verh. dtsch. Ges. Chir. 18, 1889, 28.

49. SCHÖLL, A.: Therapieergebnisse bei Mammakarzinom nach Androgenbehandlung und Ovarektomie.
Stuttgart: Thieme 1975

50. SEEBER, S.: Internistische Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms.
Klinikarzt 6, 1977, 569-577.

51. SPAEREN, U., OLSNES, S., BRENNHOVD, I., EFSKIND, J., and PIHL, A.: Content of Estrogen Receptors in Human Breast Cancers.
Europ. J. Cancer 9, 1973, 353-357.

52. STEINTHAL, O.: Die Dauerheilung des Brustkrebses.
Bruns' Beitr. klin. Chir. 47, 1905, 226-239.

53. SUSEMIHL, D.: Tumor-Klassifikation nach dem TNM-System.
Fortschr. Med. 93, 1975, 1759-1763.

54. TNM CLASSIFICATION OF MALIGNANT TUMOURS.
2nd Ed., Geneva: 1974

55. TOBIN, E. H., BLOOM, N. D., PERTSCHUK, L. P., BERMAN, P. J., and DEGENSHEIN, G. A.: Estrogen and Progesterone Receptor Proteins in Human Mammary Carcinoma. In:
Multiple Molecular Forms of Steroid Hormone Receptors. AGARWAL, M. K. (ed.)
Elsevier/North-Holland Biomedical Press 1977

56. TRAMS, G., ENGEL, B., LEHMANN, F., and MAASS, H.: Specific Binding of Oestradiol in Human Uterine Tissue.
Acta endocr. 72, 1973, 351-355.

57. WAGNER, R. K.: Characterization and Assay of Steroid Hormone Receptors and Steroid-Binding Serum Proteins by Agargel Electrophoresis at Low Temperature.
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 353, 1972, 1235-1245.

58. WALT, A. J., SINGHAKOWINTA, A., BROOKS, S. C., and CORTEZ, A.: The Surgical Implications of Estro-

phile Protein Estimations in Carcinoma of the Breast.
Surgery 80, 1976, 506-512.

59. WITTLIFF, J. I., HILF, R., BROOKS, W. F., SAVLOV, E. D., HALL, T. C., and ORLANDO, R. A.: Specific Estrogen Binding Capacity of the Cytoplasmic Receptor in Normal and Neoplastic Breast Tissues of Humans.
Cancer Res. 32, 1971, 1983-1992.

60. ZAVA, D. T., CHAMNESS, G. C., HORWITZ, K. B., and MC GUIRE, W. L.: Human Breast Cancer: Biologically Active Estrogen Receptor in the Absence of Estrogen?
Science 196, 1977, 663-664.

LEBENSLAUF

Am 12. April 1953 wurde ich, Peter Bub, als Sohn des Dr. med. Max Bub, Facharzt für Urologie, und der Dr. med. Marianne Bub, geb. Banholzer, in Stuttgart - Bad Cannstatt geboren. In Stuttgart besuchte ich die Grundschule und wechselte dann über zum Eberhard -Ludwigs-Gymnasium, wo ich im Frühjahr 1972 das Abitur ablegte. Im Wintersemester 1972 nahm ich das Studium der Medizin an der Universität Tübingen auf. Seit dieser Zeit bin ich Stipendiat der Studienstiftung des Deutschen Volkes. Im Wintersemester 1976 und Sommersemester 1977 studierte ich an der Universitâ del Sacro Cuore in Rom Medizin. Das praktische Jahr verbrachte ich in Stuttgart am Olgahospital (Pädiatrie) und am Diakonissenkrankenhaus (Chirurgie und Innere Medizin). Am 23.4. 1980 legte ich das medizinische Staatsexamen ab.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (07472) 22145